

Ж.А. Безлер, Т.Н. Войтович

Минский государственный
медицинский институт, г. Минск

Целью работы явилось изучение роли наследственной предрасположенности в развитии заболеваний щитовидной железы (рак щитовидной железы, узловой зоб) у детей, оперированных по поводу рака щитовидной железы. Проведенный генеалогический анализ (на основе 121 родословной) свидетельствует о высокой частоте заболеваний щитовидной железы среди родственников I-II-III степени родства. Частота встречаемости тиреоидной патологии у родственников I степени родства была в 7,2 раза выше, чем в общей популяции, частота рака щитовидной железы в 15 раз превышала республиканскую, частота узлового зоба в 14 раз была выше, чем в общей популяции. Отмечается уменьшение частоты изучаемого признака по мере снижения степени родства. Тиреоидная патология чаще ($p < 0,01$) регистрировалась у лиц женского пола, чем мужского. Родственники больных пробандов по материнской линии в 1,8 раза чаще страдали заболеваниями щитовидной железы, чем родственники по отцовской линии ($p < 0,05$). Коэффициент наследуемости предрасположения к заболеваниям щитовидной железы составил для ближайших родственников (I степень родства) $79,8 \pm 6\%$, к узловому зобу — $70 \pm 7,7\%$, к раку щитовидной железы — $50 \pm 11,5\%$. Таким образом, клинико-генеалогический анализ подтверждает полигенный тип наследственного предрасположения к заболеваниям щитовидной железы.

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ЗАБОЛЕВАНИЯМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Многие заболевания, не являясь истинно наследственными, тем не менее имеют наследственную предрасположенность. Целью работы явилось изучение роли наследственной предрасположенности в развитии заболеваний щитовидной железы (рак щитовидной железы, узловой зоб) у детей, оперированных по поводу рака щитовидной железы. Проведенный генеалогический анализ (на основе 121 родословной) свидетельствует о высокой частоте заболеваний щитовидной железы среди родственников I-II-III степени родства. Частота встречаемости тиреоидной патологии у родственников I степени родства была в 7,2 раза выше, чем в общей популяции, частота рака щитовидной железы в 15 раз превышала республиканскую, частота узлового зоба в 14 раз была выше, чем в общей популяции. Отмечается уменьшение частоты изучаемого признака по мере снижения степени родства. Тиреоидная патология чаще ($p < 0,01$) регистрировалась у лиц женского пола, чем мужского. Родственники больных пробандов по материнской линии в 1,8 раза чаще страдали заболеваниями щитовидной железы, чем родственники по отцовской линии ($p < 0,05$). Коэффициент наследуемости предрасположения к заболеваниям щитовидной железы составил для ближайших родственников (I степень родства) $79,8 \pm 6\%$, к узловому зобу — $70 \pm 7,7\%$, к раку щитовидной железы — $50 \pm 11,5\%$. Таким образом, клинико-генеалогический анализ подтверждает полигенный тип наследственного предрасположения к заболеваниям щитовидной железы.

После Чернобыльской катастрофы с 1990 года в Республике Беларусь отмечается значительный рост рака щитовидной железы у детей. В настоящее время доказана радиогенная природа рака щитовидной железы [1, 3]. Среди наследственных форм карцином щитовидной железы выделяют только медуллярную карциному (аутосомно-доминантный тип наследования), которая составляет около 25% от всех медуллярных карцином [4]. В литературе описано несколько семейных случаев папиллярных карцином, которые отличались более агрессивным течением, чем спорадически выявляемые карциномы [6, 7].

Целью нашей работы было изучение роли наследственных факторов в формировании предрасположения к заболеваниям щитовидной железы и, в частности, к раку щитовидной железы у детей, оперированных по поводу рака щитовидной железы.

Материалы и методы

Изучение доли наследственного влияния нами проведено путем анализа 121 родословной детей с раком щитовидной железы в возрасте 11-16 лет (средний возраст $13,6 \pm 1,5$ года). В качестве контроля использовались данные Министерства здравоохранения Республики Беларусь (1997г.) по частоте встречаемости в общей популяции всех заболеваний щитовидной железы, а также рака щитовидной железы, узлового зоба, злокачественных новообразований [2]. Клинико-генеалогические исследования основывались на методе, включающем в себя количественное сравнение изучаемого призна-

ка в группе больных пробандов и в общей популяции по Республике Беларусь, вычисление коэффициента наследуемости предрасположения (liability), предложенного D.S.Falconer (1965) [5].

Коэффициент наследственного предрасположения (h^2), по методу D.S.Falconer, вычисляли по коэффициенту регрессии (b): $h^2 = 2b$ (для родственников I степени родства). Коэффициент регрессии (b) и стандартную ошибку $\pm SE$ (h^2) определяли по формулам, приведенным в приложении В, метод 1:

$$b = (x_g - x_r) / a_g;$$

$$\pm SE (h^2) = 2Vb,$$

где a и x — величины, соответствующие частоте (q) изучаемого признака в общей популяции (g) и среди родственников больных детей (r), взятые из приложения А [5]. Vb — моделирование дисперсии “ b ” и равно: $Vb = (1/a^2_g) W_r$.

Результаты и обсуждение

При анализе родословных было установлено, что у 92 детей (78%) наследственность была отягощена по заболеваниям щитовидной железы (рак щитовидной железы, узловой зоб, аутоиммунный тиреоидит, эндемический зоб 2-4 степени), доброкачественным (кистома яичника, фибромиома

матки, аденома простаты, папиллома и др.) и злокачественным новообразования различной локализации (рак легкого, желудка, молочной железы, прямой кишки, гортани и др.).

Представляло интерес изучить частоту встречаемости рака щитовидной железы, узловой и другой патологии щитовидной железы, а также злокачественных новообразований среди родственников пробандов, больных раком щитовидной железы и сравнить ее с общепопуляционной (1997 г.). Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Частота заболеваний, регистрируемых в семьях детей, больных раком щитовидной железы

Вид заболеваний	Общая популяция	I степень родства n=411		II степень родства n=360		III степень родства n=491		В целом по родословным n=1262	
		A	Частота /%	A	Частота /%	A	Частота /%	A	Частота /%
Вся тироидная патология	0,0181 /1,81	55	0,134 /13,4	17	0,047 /4,7	15	0,0305 /3,05	87	0,0689 /6,89
Рак ЩЖ	0,00047 /0,047	3	0,0073 /0,73	2	0,0056 /0,56	2	0,0041 /0,41	7	0,0055 /0,55
Узловой зоб	0,0033 /0,33	20	0,0487 /4,87	5	0,0139 /1,39	6	0,0122 /1,22	31	0,0246 /2,46
Злокачественные заболевания	0,0155 /1,55	8	0,0195 /1,95	6	0,0167 /1,67	3	0,0061 /0,61	17	0,0135 /1,35

Примечание. А — число больных родственников

Из полученных нами результатов следует, что частота тироидной патологии у родственников I степени родства (родители и дети-родные сибсы) составила 0,133 (13,3%), что в 7,2 раза выше, чем в общей популяции 0,0185 (1,85%), а частота рака ЩЖ 0,0073 (0,73%) в 15 раз превышала республиканскую 0,00047 (0,047%), частота узлового зоба 0,0487 (4,87%) в 14 раз была выше, чем в общей популяции 0,0033 (0,33%). Частота встречаемо-

сти злокачественных заболеваний у родственников I степени родства 0,0195 (1,95%) была только в 1,6 раза выше общереспубликанской 0,0155 (1,55%).

Среди родственников II степени родства (дяди и тети) частота встречаемости заболеваний щитовидной железы снижалась до 0,047 (4,7%), рака щитовидной железы — до 0,0056 (0,56%), узлового зоба — до 0,0139 (1,39%), злокачественных заболеваний — до

0,0167 (1,67), но оставалась выше общепопуляционной. Среди родственников III степени родства (двоюродные сестры и братья) заболевания щитовидной железы, рак ЩЖ и узловой зоб встречались реже (0,0305 (3,05%), 0,0041 (0,41%), 0,0122 (1,22), соответственно), однако их частота преобладала над частотой в популяции. Частота злокачественной патологии у родственников III степени родства была соизмерима с общереспубликанской — 0,0061

(0,61%). Низкую частоту злокачественных заболеваний разной локализации можно объяснить достаточным молодым возрастом родственников пробандов, а как известно, частота злокачественной патологии нарастает с возрастом. Уже у бабушек и дедушек пробандов частота злокачественных новообразований 0,0682 (6,82%) в 4,4 раза превышала общепопуляционную.

В целом по родословным (I-II-III степени родства) частота заболеваний щитовидной железы среди родственников составила 0,0689 (6,89%), рака ЩЖ — 0,0055 (0,55%), узловой зоба 0,0246 (2,46%). То есть в семьях, где имелся ребенок с раком щитовидной железы, его родственники в 4 раза чаще болели заболеваниями щитовидной железы, в 11,7 раза чаще у них встречался рак ЩЖ и в 7,5 раза чаще — узловой зоб, по сравнению с частотой этих заболеваний у населения республики. Очевидно, что при наличии больного пробанда риск для его родственников возрастает.

При анализе родословных было установлено, что тиро-

идная патология чаще ($p<0,01$) регистрировалась у лиц женского пола (0,094), чем мужского (0,043), соотношение между женщинами и мужчинами составило 2,2:1. Родственники больных пробандов по материнской линии в 1,8 раза чаще страдали заболеваниями щитовидной железы, чем родственники по отцовской линии (0,0675 и 0,0375, соответственно; $p<0,05$).

Таким образом, у детей, больных раком щитовидной железы, прослеживается определенная наследственная предрасположенность к заболеваниям щитовидной железы (рак щитовидной железы, узловой зоб и др.), которая, возможно, имеет полигенную основу. При этом отличительной особенностью полигенных болезней является индивидуальная проявляемость заболевания вследствие различной степени воздействия генетических и средовых влияний. Полигенный тип наследования предрасположения к заболеваниям щитовидной железы подтверждают следующие, полученные нами, данные:

1. Частота заболеваний щитовидной железы у близких родственников больных пробандов в 7,2 раза выше, чем в общей популяции (по раку ЩЖ и узловому зобу в 15 и 14 раз выше, соответственно).

2. При последующих степенях родства эта частота тиреоидной патологии быстро падает (в I степени родства — 0,134, во II — 0,047 и в III степени — 0,0305). 3. Лица женского пола более ($p<0,01$) предрасположены к заболеваниям щитовидной железы, чем мужского (соотношение ж: м — 2,2: 1).

С целью изучения количественного вклада наследственных факторов в формирование предрасположения к заболеваниям щитовидной железы, а также степени наследственного предрасположения нами использован метод, предложенный D.S.Falconer (1965). Применение модели D.S.Falconer для оценки коэффициента наследуемости предрасположения (склонности) к заболеваниям щитовидной железы среди родственников I степени родства представлено в таблице 2.

Таблица 2

Характеристика коэффициента наследуемости предрасположения к заболеваниям щитовидной железы у детей, установленного по показателю заболеваемости родственников I степени родства

Заболевания	Группы	q %	x	a	$h^2 \pm SE(h^2) \%$
Болезни ЩЖ	Родственники	13,4	1,108	1,612	79,8 \pm 6%
	Общая популяция	1,81	2,086	2,449	
Рак ЩЖ	Родственники	0,73	2,442	2,77	50 \pm 11,5%
	Общая популяция	0,047	3,353	3,613	
Узловой зоб	Родственники	4,87	1,665	2,08	70 \pm 7,7%
	Общая популяция	0,33	2,727	3,030	

Примечания: 1. q — частота заболевания (%);

2. x и a - величины, соответствующие q и взятые из приложения А (D.S.Falconer, 1965);

3. h^2 - коэффициент наследуемости предрасположения;

4. $\pm SE(h^2)$ – стандартная ошибка.

Анализ полученных данных показал, что среди родственников I степени родства заболевания щитовидной железы встречались с частотой 13,4%. Это дает коэффициент наследуемости предрасположения (h^2) $79,8 \pm 6\%$. Коэффициент наследуемости предрасположения к узловому зобу при частоте 4,87% составил $70 \pm 7,7\%$. Для рака щитовидной железы коэффициент наследуемости также оставался достаточно высоким —

$50 \pm 11,5\%$, при частоте встречаемости данной патологии среди родственников I степени — 0,73%.

Сравнительную оценку наследуемости предрасположения к заболеваниям щитовидной железы в зависимости от пола не представлялось возможным провести, так как в общей популяции не рассматривается распространенность заболеваний щитовидной железы среди населения по половой принадлежности.

Для иллюстрации роли наследственных факторов в развитии рака щитовидной железы приводим родословную Наташи А. 13 лет, проживающей постоянно в Гомельской области, Лельчицком районе (рис.1.). Девочке в 11-летнем возрасте выполнена тотальная тиреоидэктомия по поводу папиллярного рака щитовидной железы (T4N1aM0), на момент обследования проведены 2 курса радиойодтерапии.

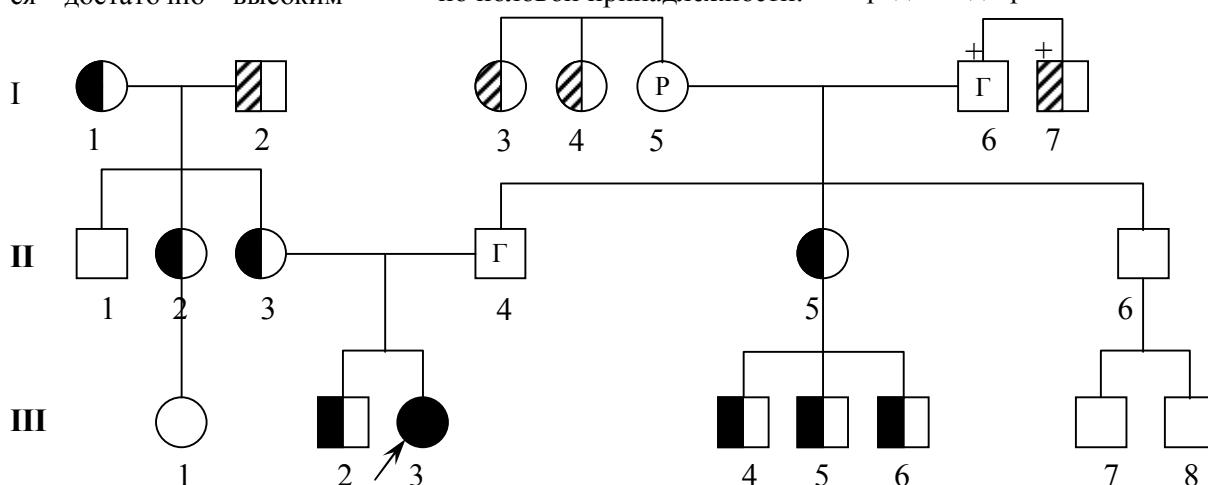


Рис.1. Родословная больной Н., 13 лет с раком щитовидной железы

Примечания:

- — рак щитовидной железы
- ◐ ◑ — заболевания щитовидной железы
- ◌ ◍ — новообразования
- Ⓟ — ревматоидный артрит
- Ⓜ — гипертоническая болезнь

Легенда: I-1, бабушка пробанда по линии матери, зоб III степени; I-2, дед пробанда по линии матери, аденома простаты; I-3, двоюродная бабушка пробанда по линии отца, умерла от рака молочной железы; I-4, двоюродная бабушка пробанда по линии отца, умерла от рака легкого; I-5, бабушка пробанда по линии отца, ревматоидный артрит; I-6, дед пробанда по линии отца, умер от инсульта, страдал гипертонической болезнью; I-7, двоюродный дед пробанда по линии отца, умер от рака гортани; II-2, тетя пробанда по линии матери, узловой зоб; II-3, мать пробанда, узловой зоб, фибромиома матки; II-4, отец пробанда, гипертоническая болезнь; II-5, тетя пробанда по линии отца, зоб III степени; II-6, дядя пробанда по линии отца, гипертоническая болезнь; III-2, брат пробанда 19 лет, диффузный эндемический зоб 16 степени; III-3, пробанд 13 лет, рак щитовидной железы; III-4, кузен пробанда по линии отца 18 лет, узловой зоб; III-5, кузен пробанда по линии отца 15 лет, узловой зоб; III-6, кузен пробанда по линии отца 13 лет, узловой зоб.

Из представленной родословной следует, что у девочки отягощена наследственность по заболеваниям щитовидной железы (узловой зоб) как по материнской линии, так и по отцовской, в роду также регистрировались доброкачественные и злокачественные новообразования. Таким образом, у девочки была предрасположенность к патологии щитовидной железы и, в некоторой степени, к новообразованиям, которая реализовалась под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды (в данном случае — радиационных) в рак щитовидной железы.

Выводы.

1. Генеалогическое исследование подтверждает существование наследственной предрасположенности к заболеваниям щитовидной железы у детей, которая имеет все признаки полигенности.
2. На участие неблагоприятных внешнесредовых факторов в реализации наследственного предрасположения к заболеваниям щитовидной железы приходится 20,2%, к узловому

му зобу - 30% и к раку щитовидной железы - 50%.

3. При обследовании и проведении лечебно-оздоровительных мероприятий у детей, входящих в группу риска, важным и необходимым становится сбор анамнестических и генеалогических данных для своевременного построения генетического прогноза в отношении заболеваний щитовидной железы (узлового зоба, рака щитовидной железы).
4. Наличие наследственной предрасположенности к заболеваниям щитовидной железы и онкологическим заболеваниям, и критический возраст на момент аварии (0-4 года) могут явиться разрешающими факторами возникновения рака щитовидной железы в любом возрасте, на протяжении всей жизни человека, подвергшегося радиационному воздействию в детстве.

Литература

1. Демидчик Е.П., Цыб Е.Ф., Лушников Е.Ф. Рак щитовидной железы у детей (последствия аварии на Чернобыльской АЭС). М.: Медицина, 1996. 206 с.
2. Здравоохранение в Республике Беларусь. Официальный статистический сборник. Минск. БелЦНМИ, 1998.
3. Щитовидная железа у детей: последствия Чернобыля /Л.А. Астахова, С.В. Базыльчик, Т.В. Белоокая и др.: Под ред. проф. Л.Н.Астаховой, Минск, 1996. 215 с.
4. DeGroot L.E. Medullary thyroid cancer /In: International symposium on thyroid and parathyroid tumors. Pisa-Italy, 1999.- P.31.
5. Falconer D. The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives //Ann. Hum. Genet. 1965. Vol. 29. P. 51-76.
6. Familial nonmedullary thyroid cancer: an emerging entity that warrants aggressive treatment. /R. F. Grossman, Shih-Hsin Tu, Quan-Yang Duh et. al. //Arch. Surg. 1995 Vol. 130. P.892-899.
7. Nikiforov Y.E., Fagin J.A. Risk factors for thyroid cancer. //Trends Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 8. P.20-25.

О.Н.Харкевич

НИИ охраны материнства и детства МЗ РБ, г. Минск

ВЛИЯНИЕ ЭНДОКРИННО-ГЕМОЦИРКУЛЯТОРНОГО ДЕСИНХРОНОЗА НА РАЗВИТИЕ СИНДРОМА ВНУТРИУТРОБНОЙ ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Синдром внутриутробной задержки развития плода (ВЗРП) занимает одно из ведущих мест в структуре перинатальной патологии и смертности. Неясность вопросов этиологии и патогенеза, а следовательно, отсутствие достаточно обоснованных методов профилактики и терапии ставят эту патологию в ряд наиболее актуальных проблем со-

временного акушерства. В настоящее время патогенетическая роль биоритмов эндокринных и гемоциркуляторных процессов в развитии патологии гестации четко доказана. В литературе отсутствуют сведения о роли циркадианных биоритмов эндокринно-гемомикроциркуляторных механизмов адаптации при формировании ВЗРП. Обследовано 78

здоровых беременных женщин, из которых 18 имели симметричную и 45 асимметричную форму ВЗРП. Исследование проводилось в динамике гестации от 18 до 36 недель. Проведен углубленный анализ частоты ВЗРП при различных факторах риска акушерской патологии. Проведенный анализ возможных причин ВЗРП показал, что заболевания,